

## Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	群馬大学附属病院 循環器内科
氏 名	小板橋紀通
研究テーマ	TGFβシグナリングの心臓線維芽細胞特異的な作用と、病的な心臓リモデリングにおける役割

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

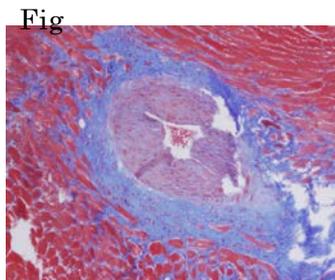
**【背景】**心筋梗塞、弁膜症、高血圧といった病的なストレスは、左心室に力学的な負荷および神経体液性因子の活性化を引き起こし、進行性の心臓肥大および心拡大を起こし、最終的に心不全となり死に至る。病的リモデリング (pathological remodeling) とよばれるこの病態では、心筋細胞のみならず心臓を構成するあらゆる細胞 (線維芽細胞、血管内皮細胞、免疫細胞) が、相互にその機能を調節しあっていることが、病理学的所見や培養細胞実験で示唆されてきた。数多くの液性因子が、この細胞同士の相互作用を担っていることが、実験的に示されているが、その代表的なものが、transforming growth factor、TGFβというサイトカインである。申請者は、心筋細胞特異的な TGFβ受容体のノックアウトマウスを作成し、圧負荷心不全モデルを用いて実験した。このマウスは圧負荷に伴う心肥大、心臓線維化、心機能不全、血管密度の低下のいずれも強力に抑制し、心臓リモデリングを著明に抑制した。

TGFβは心筋細胞と線維芽細胞両方で産生され、オートクライン、パラクラインに作用する。心臓線維芽細胞に対しては、TGFβは筋線維芽細胞への形質変換およびコラーゲンの産生に重要な役割をもつと考えられているが、病的な心臓リモデリングの形成において、TGFβの心臓線維芽細胞への役割を、*in vivo* で明らかにした報告はまだない。

**【目的】**心臓線維芽細胞の TGFβ受容体シグナリングが、病的な心臓リモデリング形成において、どのような役割を持つのか、細胞特異的なノックアウトマウスを用いて検討した。

**【方法】**線維芽細胞特異的な Cre であるペリオスチン(Pn)-Cre マウスとI型 TGFβ受容体(Alk5) loxP マウスを掛け合わせることによって線維芽細胞特異的に TGFβ受容体をノックアウトしたマウスを作成した (Pn-Alk5KO)。マウスが 9-10 週齢の成体となつてから、大動脈縮窄モデル (Transverse-aortic constriction: TAC) を用いて圧負荷をかけ、圧負荷心不全および心不全の進行を心エコーおよび心重量、組織学的変化を観察した。

**【結果】**Pn-Alk5KO は、Control マウス(Alk5flox) と比較し、TAC の術後 4 日以内の死亡率が有意に高かった (Pn-Alk5KO: 4/13, Alk5flox: 0/12)。慢性期の死亡率に有意な差は認めなかった。TAC 施行 9 週間後に心エコーを施行した。Alk5flox 群では Sham 群と比較し、有意に心収縮能の低下を認めたのに対し、Pn-Alk5KO 群では有意な低下を認めなかった。左室内径、推定心重量に有意な差は認めなかった。実測心重量も両群に有意な差は認めなかった。心筋組織を切片とし Masson's trichrom 染色にて組織学的な評価を行った。心組織の線維化領域を比較したところ、両群で統計学的な有意差は認めなかった。しかし、興味深いことに、TAC を行った Pn-Alk5KO マウスに、心外膜側の冠動脈周囲の著明な線維化とともに冠動脈内膜の異常増殖を認めた (Fig.)。一方 Alk5flox マウスでは例のみに類似の変化を認めた。中等度以上の大きさの冠動脈のない領域の線維化 (細胞間質の線維化) は、Alk5flox 群に比して Pn-Alk5KO 群で有意に少なく、細胞間質の線維化と血管周化はメカニズムが異なり、前者が線維芽細胞の TGFβでコントロールされていることが示唆された。増殖した内膜の構成細胞は、免染染色で血管平滑筋が主体と考えられた。この結果より心臓線維芽細胞 TGFβ受容体シグナルは心筋細胞間質の線維化を増強する一方、血管平滑筋細胞の増殖および血管周囲線維化は、なんらかの機序で負に調節している可能性が考えられた。心臓線維芽細胞と冠動脈平滑筋細胞での細胞間相互作用を、*in vivo* で初めて示す結果であり、現在詳細なメカニズムを解明するべく、さらなる研究を行っている。



Fig

ウスの  
に、冠動  
8 例中 1  
脈を含  
べて  
周囲の線  
トロール  
疫染色  
芽細胞



2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2012年10月26日	第29回 ISHR 日本部会総会, 小坂橋紀通、(シンポジウム) Pivotal role of TGFb signaling in the maladaptive responses of stressed heart.
2	2012年4月13日	第49回日本臨床分子医学会総会、小坂橋紀通 心臓のストレス応答に対する TGFb シグナリングの細胞特異的役割
3	2011年12月3日	第28回 ISHR 日本部会総会, 小坂橋紀通 (シンポジウム) The role of cardiac TGFb signaling is determined by cell types and pathological stresses.
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		